

University of Groningen

Thrombolysis in acute myocardial infarction

Brügemann, Johannes

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1994

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Brügemann, J. (1994). *Thrombolysis in acute myocardial infarction: factors determining its efficacy*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Na een plotselinge afsluiting van een kransslagader door een bloedstolsel krijgt het stroomgebied van dat vat geen bloed meer aangevoerd. Bij blijvende belemmering zal vervolgens een deel van de hartspier afsterven hetgeen een hartinfarct genoemd wordt. Afhankelijk van de plaats van afsluiting zal er veel of weinig schade optreden. Soms ontstaat acuut pompfalen al of niet met de fatale ritmestoornis kamerfibrilleren.

Twee maatregelen hebben geleid tot een afname aan de sterfte aan het hartinfarct: het opzetten van hartbewakingsafdelingen en het invoeren van de elektrische defibrillatie. Een verdere vermindering van niet alleen de sterfte maar ook van de ziekteverschijnselen, werd verkregen door toepassing van bloedstolsel-oplossende (thrombolytische) therapie. Deze behandeling werd in 1933 voor de eerste keer beschreven en klinische experimenten werden al in 1940 in de Verenigde Staten verricht. Het heeft nog tot 1986 geduurd, het jaar waarin de Italiaanse GISSI-1 studie gepubliceerd werd, tot deze therapie algemeen geaccepteerd werd. Kort daarna werd de Britse ISIS-2 studie gepubliceerd die leidde tot de huidige standaard-therapie bij het dreigend hartinfarct, n.l. het thrombolyticum streptokinase, aangevuld met aspirine (en heparine). Deze behandeling is echter niet altijd succesvol. Falen van thrombolytische therapie kan berusten op het niet opengaan of het snel weer dicht gaan van het geopende bloedvat. Het toedienen van thrombolytica kan ook gepaard gaan met bloedingsbijwerkingen die een gunstig effect kunnen overschaduwen.

In dit proefschrift worden factoren beschreven die de effectiviteit van de thrombolytische therapie beïnvloeden. In de eerste plaats is dit de tijd die verloopt tussen het krijgen van klachten en de aanvang van de behandeling. Hoe langer (een deel van) de hartspier verstoken is van zuurstof, hoe meer cellen afsterven. Thuisbehandeling leek het meest geschikt om dit tijdverlies zo veel mogelijk te verkleinen. Dit was de reden om in Groningen hier een onderzoek naar te doen. Door logistieke problemen bij het vaststellen van de diagnose hartinfarct trad er echter een tijdverlies van gemiddeld 24 minuten op, terwijl de transporttijd naar het ziekenhuis slechts gemiddeld 9 minuten bedroeg. Derhalve kwamen wij tot de conclusie dat in een stad als Groningen, een patiënt die verdacht wordt van een dreigend hartinfarct, beter onverwijld naar het ziekenhuis getransporteerd kan worden (**appendix 1**). Na aankomst in het ziekenhuis dient tijdverlies door protocollaire behandeling zoveel mogelijk voorkomen te worden.

Al in de 50er jaren werd gesuggereerd dat bij een thrombolytische behandeling afbraak van fibrinogeen in het bloed vooraf gaat aan afbraak van fibrine in het stolsel. Men noemde dit een systemisch lytische status. Wij toonden in **appendix 2** aan dat het niet ontstaan van zo'n systemisch lytische status gekoppeld is aan een niet succesvolle thrombolytische therapie. Bij afbeelding van de kransslagader tijdens hartcatheterisatie wordt dan een niet-doorgankelijk vat gezien. Het meten van het fibrinogeen in het bloed na infusie van anistreplase of streptokinase is derhalve zinvol om aanvullende therapie te geven voordat onomkeerbaar weefselverlies opgetreden is.

Al eerder werd aangenomen dat antistoffen gericht tegen het lichaamsvreemde enzym streptokinase, de werkzaamheid hiervan teniet zouden kunnen doen. Anti-streptokinase antistoffen (aSKa) worden gevonden bij gezonde mensen na doormaken van (keel)infecties met streptococci maar ook bij patiënten die al eerder behandeld zijn met streptokinase of

anistreplase. Bepaling van aSKa was al langer mogelijk maar nam veel tijd in beslag. Hierdoor kon de uitslag van de test niet gebruikt worden om de therapie bij te sturen. Een dergelijke eenvoudige en snelle test werd op het stollingslaboratorium van het AZG ontwikkeld (**appendix 3**). De klinische bruikbaarheid van deze test moet overigens nog wel verder in de praktijk bevestigd worden. De hypothese dat een hoge aSKa spiegel in het bloedplasma vooraf aan een behandeling met streptokinase het optreden van een systemisch lytische status en een lokaal thrombolytisch effect verhindert, werd bevestigd in **appendix 4**. Bij patiënten met aanwijzingen voor een hartinfarct die eerder met streptokinase of anistreplase behandeld zijn, moet daarom recombinant weefsel plasminogeen activator (rt-PA) overwogen worden. Bij patiënten met een dreigend hartinfarct zou de nieuwe test standaard uitgevoerd kunnen worden om hoge spiegels van aSKa in het bloed snel te kunnen vaststellen. De uitslag van de test zou dan richting kunnen geven aan de verdere behandeling (**appendix 5**).

Plasminogeen activator inhibitor (PAI) is een eiwit dat een rol speelt in de bloedstolling van de mens. Een overmaat van deze remmer zou een behandeling met rt-PA kunnen verstoren. Wij onderzochten of PAI ook betekenis had als er streptokinase gegeven werd. Dit was niet het geval (**appendix 6**). De gemeten t-PA spiegels gaven wel aanleiding tot speculatie t.a.v. de door verschillende onderzoeksgroepen gemelde mogelijk grotere werkzaamheid van een combinatie van streptokinase plus rt-PA bij het hartinfarct.

Bloedplasma bevat naast eiwitten (proteïnen) ook vetten (lipiden). Met eiwit omhulde vetpartikels in het bloed worden daarom lipoproteïnen genoemd. Een betrekkelijk kort bekend lipoproteïne is het lipoproteïne (a) [Lp(a)]. Dit Lp(a) vertoont grote gelijkenis met plasminogeen wat de voorloper is van het stolseloplossende plasmine. Nadat anderen in het laboratorium aantoonde dat hoge Lp(a) spiegels een nadelig effect hadden op plasminogeen activatie, suggereert ons onderzoek dat bij patiënten die na een poging tot thrombolysen een dicht kransvat vertonen dit mogelijk mede te wijten zou kunnen zijn aan een verminderde plasminogeen activatie door Lp(a) (**appendix 7**).

Tenslotte werd met herhaald kransslagaderonderzoek bekeken of door de behandeling geopende vaten ook open bleven in verloop van de tijd. Daartoe werd een hartcatheterisatie verricht 1.5 uur, 48 uur en 3 maanden na een thrombolytische therapie. Na toepassing van anistreplase bleken kransslagaders die 1.5 uur na behandeling open waren dit ook te zijn 48 uur na behandeling. Kortom er was geen sprake van vroege reocclusie. Echter, ondanks adequate antistollingstherapie bleek na 3 maanden dat circa 30% van de aanvankelijk open vaten, zonder duidelijke symptomen die passen bij een hartinfarct, weer dicht (**appendix 8**). Met andere woorden er was een aanzienlijke "stille" reocclusie. Mogelijk is er dan inmiddels sprake van een zijdelingse (collaterale) circulatie die symptomen voorkomt.

Samengevat kan gezegd worden dat de appendices 1 t/m 5 direct van praktische betekenis kunnen zijn bij de thrombolytische behandeling van patiënten met een dreigend hartinfarct. Appendices 6 t/m 8 lijken vooralsnog meer van theoretisch belang maar kunnen richting geven aan verder onderzoek. De relatieve bijdrage van anti-streptokinase antistoffen, plasminogeen activator inhibitor en lipoproteïne(a) ten opzichte van elkaar zou beter gekwantificeerd moeten worden. Nieuwe stollings- en/of bloedplaatjesremmende stoffen zoals beschreven in hoofdstuk IV zullen waarschijnlijk op korte termijn de effectiviteit van een thrombolytische behandeling nog verder vergroten.